

Woldemar, Jürgen K.

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0095

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Prof. Dr. Dr. h.c. Brendel)
An der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität München
(Prof. Dr. H.H. Naumann a.D.)

DAS KARZINOM DER TONSILLA PALATINA
EINE STATISTISCHE STUDIE
SEINER PROGNOSE
UND DER
KLINISCHEN RELEVANZ IMMUNOLOGISCHER
UNTERSUCHUNGEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Klaus Woldemar
aus
Ochsenfurt/Main
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof., Dr., med., Dr., med., vet.,

Claus Hammer.....

Mitberichterstatter: Prof., Dr., med., Dr., med., h., c.,

W. Brendel.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof., Dr., W. Spann.....

Tag der mündlichen
Prüfung: 21. 01. 1988.....

Mein besonderer Dank für die wissenschaftliche
Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit
gilt:

Prof. Dr. Dr. C. Hammer

Dr. C. Lersch

am Institut für Chirurgische Forschung

Dr. T. Wustrow

an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik

am Klinikum Großhadern der

Ludwigs-Maximilians-Universität

München

MEINEN ELTERN
GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	... 1
2.1 Klinik des Tonsillenkarcinoms	... 3
2.2 Therapie des Tonsillenkarcinoms	... 3
3. STATISTISCHE FRAGESTELLUNGEN	... 4
4. MATERIAL	... 5
4.1 Die Tumorsprechstunde	... 5
4.2 Das Patientengut	... 5
4.2.1 TumorgroÙe	... 6
4.2.2 Tumordifferenzierung	... 7
4.2.3 Geschlechtsverteilung bei Tonsillen- karzinomen	... 7
4.2.4 Therapie des Tonsillenkarcinoms	... 8
4.2.5 Einteilung der Patienten nach dem Krank- heitsverlauf	... 8
4.2.6 Altersverteilung der Patienten	... 9
4.3 Die Labordaten	... 9
4.3.1 Immunfluoreszenz bei Tumorabstrichen	... 10
4.3.2 Monoklonale Antikörper	... 12
4.3.3 Suppressorzellaktivität	... 13
4.3.4 Routinelabor	... 15
5. STATISTISCHE METHODEN	... 16
5.1 Prognose des Tonsillenkarcinoms	... 16
5.1.1 Codierung der Daten in maschinenles- barer Form	... 16
5.1.2 Überlebenswahrscheinlichkeit als Maß der Prognose	... 18
5.1.3 Das Computerprogramm BMDP-1L	... 18
5.2 Auswertung der Labordaten	... 19



	Seite
5.2.1 Codierung der Labordaten in maschinen- lesbarer Form	... 19
5.2.2 Das Computerprogramm BMDP-1D	... 21
5.2.3 Weiteres Vorgehen bei positiven Er- gebnissen aus Punkt 5.2.2, das Computerprogramm BMDP-7D	... 22
6. ERGEBNISSE	... 23
6.1 Prognose und Krankheitsverlauf	... 23
6.1.1 Das gesamte Patientengut	... 23
6.1.2 Die Überlebenswahrscheinlichkeit ab- hängig von der Tumorgroße	... 25
6.1.3 Überlebenszeit abhängig von der Tumordifferenzierung	... 26
6.1.4 Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Geschlecht der Patienten	... 26
6.1.5 Einfluß der Therapie auf die Über- lebenszeit	... 28
6.2 Klinische Relevanz immunologischer Untersuchungen	... 30
6.2.1 Die Tumorummunfluoreszenzabstrichzytologie und die Verlaufsform der Erkrankung	... 30
6.2.2 Tumorummunfluoreszenzabstrichzytologie Kontrolluntersuchungen von der nicht er- krankten Seite	... 34
6.2.3 Monoklonale Antikörper	... 36
6.2.3.1 Zeitliche Verläufe von mit mono- klonalen Antikörpern markierten Zellpopulationen	... 36
6.2.3.2 Lymphozytensubpopulationen und Tumordifferenzierung	... 39

	Seite
6.2.3.3 Lymphozytensubpopulationen und Therapie	... 42
6.2.3.4 Lymphozytensubpopulationen und Tumorrezidiv	... 43
6.2.3.5 Suppressorzellaktivität und Prognose	... 44
7. DISKUSSION	... 45
7.1 Patientengut und Prognose	... 45
7.2 Differenzierung von T-Lymphozyten	... 47
7.3 Tonsillenkarcinome und immunologische Vorgänge	... 48
8. ZUSAMMENFASSUNG	... 52
9. LITERATURVERZEICHNIS	... 54
CURRICULUM VITAE	... 64

1. EINLEITUNG

Nach den Statistiken der deutschen Universitätskliniken ist der Anteil des Tonsillienkarzinoms an der Gesamtzahl behandelter Tumorpatienten nicht größer als 1,5 %.

(BERENDES, 7)

Die Mehrzahl dieser Tumoren ist bei der Diagnosestellung bereits fortgeschritten und weist einen gleichzeitigen Befall der regionalen Lymphknoten auf, so daß die Prognose relativ ungünstig ist.

Nach Operation und anschließender Bestrahlung oder alternativ bei großen Tumoren, intraarterieller Chemotherapie und Bestrahlung oder simultaner Radio-Polychemotherapie (2, 48, 59, 61) ist eine engmaschige Kontrolle notwendig, da das Tonsillienkarzinom in erheblichem Ausmaß zu Rezidiven neigt.

Wegen der Seltenheit dieser Erkrankung stützen sich alle bisherigen Statistiken, die sich mit ihrer Prognose befassen, auf geringe Patientenzahlen, und die meisten Angaben über die Überlebenszeiten in der Fachliteratur sind daher eher Schätzungen als statistisch fundierte Angaben. In der HNO-Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München - Großhadern wurden von 1977 bis zum Abschluß dieser Studie 101 Patienten mit Tonsillienkarzinomen behandelt, so daß auf Grund dieser relativ hohen Patientenzahl genauere Angaben zur Prognose dieser Krankheit gemacht werden können.

Dazu wurden bei diesen Patienten immunologische Untersuchungen vorgenommen und untersucht, ob und wie diese zu diagnostischen Zwecken zu verwenden sind.

Die Neigung der Tonsillenkarcinome zu Rezidiven würde es wünschenswert machen, diese früher als mit den bisher üblichen Untersuchungsmethoden erkennen zu können, um so die Prognose zu verbessern.

Nachdem retrospektiv der Krankheitsverlauf der betreffenden Patienten bekannt ist, soll jetzt mit statistischen Methoden geprüft werden, ob sich auf Grund der durchgeführten Tests Prognosen über den Verlauf der Erkrankung erstellen lassen.

Neben exakten Angaben über die Prognose hat diese Arbeit das Ziel festzustellen, ob zwischen den betreffenden Laborwerten Zusammenhänge mit der Krankheit und ihrem Verlauf existieren.

Auf die Durchführung und theoretischen Grundlagen der statistischen Tests soll dabei nur soweit zum Verständnis notwendig eingegangen und im Übrigen auf das umfangreiche Literaturverzeichnis und die entsprechenden Angaben dazu an den aktuellen Textstellen verwiesen werden.

2.1 Klinik des Tonsillenkarcinoms

Das Tonsillenkarcinom zeigt im Anfangsstadium meist nur eine diskrete Symptomatik, der der indolente Patient und leider auch manchmal der Hausarzt zuwenig Beachtung schenken. Frühstadien werden äußerst selten beobachtet, so daß der überwiegende Teil der Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits das Stadium T2 und T3 mit meist gleichzeitigem Befall der regionalen Lymphknoten erreicht hat. Hierin und in der häufigen und frühen Ausbildung von Rezidiven wird der Hauptgrund für die schlechte Prognose zu finden sein.

Als Ursache für die Erkrankung wird eine Kombination von drei Hauptfaktoren vermutet: Erstens Nikotinabusus, zweitens Alkoholabusus und drittens mangelhafte Mundhygiene. (64)

2.2 Therapie des Tonsillenkarcinoms

Neben der primären Strahlentherapie bei nicht tumorbedingter Inoperabilität bietet sich vorwiegend die chirurgische Therapie mit anschließender Radiatio an. (2, 5, 7, 10)

Bei ausgedehnten Tumoren (T3 / T4) wird häufig eine simultane Radio-Polychemotherapie oder alternativ eine intraarterielle Chemotherapie und Bestrahlung angewandt. (2, 10, 14, 33, 48,61)

3. STATISTISCHE FRAGESTELLUNG

Während sich die Arbeiten von MANG, HAMMER, GRUBER (39 - 45) sowie GREIPEL (23) mit den Zusammenhängen von immunologischen Untersuchungen beim Tonsillenzarzinom befaßten, sollen hier vorwiegend die Mittel der elektronischen Datenverarbeitung ausgeschöpft werden.

Die EDV bietet die Möglichkeit gerade bei der Fülle des vorhandenen Datenmaterials sonst nur schwer erkennbare Korrelationen und komplexe Zusammenhänge zu erfassen und nachzuweisen.

Berechnet werden sollen in Hinsicht auf Prognose:

- a) Tumorgröße
- b) Tumordifferenzierung
- c) Geschlecht der Patienten
- d) Art der Therapie
- e) Verläufe der Tumorimmunfluoreszenzabstrichzytologie
- f) Verläufe der T-Zellensubpopulationen (OKT3, OKT4, OKT8)
- g) Verläufe der B-Zellen (OKIa1)
- h) Verläufe der Gleichgewichte der Lymphozytensubpopulationen

Besondere Beachtung kommt dabei den klinisch besonders bedeutsamen Möglichkeiten und Grenzen der Früherkennung von Tumorrezidiven zu.

4. MATERIAL

4.1 Die Tumorsprechstunde

Die im Klinikum München Großhadern behandelten Patienten mit Tonsillenkarcinomen wurden in Abständen von zwei bis drei Monaten in der dortigen HNO - Poliklinik kontrolliert.

Neben routinemäßigen klinischen Untersuchungen einschließlich einer Spiegelung wurde Blut für Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Differentialblutbild, alkalische Phosphatase, GPT, Gamma-GT sowie verschiedene immunologische Tests entnommen. Von der Gaumenmandel wurden sowohl auf der gesunden Seite als auch im Bereich der Operationsnarbe Abstriche zur Immunfluoreszenzabstrichzytologie vorgenommen. Bei Verdacht auf ein Rezidiv wurde zusätzlich eine Probeexzision durchgeführt.

4.2 Das Patientengut

Von den 101 bis zum Abschluß dieser Studie behandelten Patienten eigneten sich lediglich 76 für die statistische Auswertung. Der Rest der Patienten suchte die Tumorsprechstunde nicht öfter als zweimal auf. Auch Recherchen in den Archiven der Klinik und bei den Hausärzten der Patienten brachten keine Klarheit über ihre Krankheitsverläufe.

46 Patienten der Studie von MANG (46), die diesen Kriterien genügten, wurden in diese Studie aufgenommen. Ihre Krankheitsverläufe wurden um die inzwischen verstrichene Zeit ergänzt und die gemachten Laboruntersuchungen ausgewertet.

Weitere 30 Patienten wurden in diese Studie neu einbe-

zogen. Die Beobachtungszeit ist daher deutlich länger als zwei Jahre (MANG). Sie erstreckt sich größtenteils über ca fünf Jahre.

4.2.1 Tumorgröße

Die Patienten wurden nach der Tumorgröße gemäß der Empfehlung der UICC nach dem TNM - System (59) in drei Gruppen T1, T2, T3/T4 eingeteilt. (Abb. 1)

T = PRIMÄRTUMOR

- T IS Präinvasives Carcinom (Carcinoma in situ)
- T 1 Tumor 2 cm
- T 2 Tumor 2 - 4 cm
- T 3 Tumor 4 cm
- T 4 Tumor mit massiver Tiefeninfiltration unabhängig von der Größe

Abb. 1: Einteilung der Tumorgröße nach der UICC

<u>Tu-Größe</u>	<u>Pat.-Zahl</u>	<u>Anteil in %</u>
1	12	15.8
2	32	42.1
3 u.4	32	42.1

Abb. 2: Patienten eingeteilt nach Tumorgröße gemäß Empfehlung der UICC und ihrem Anteil am gesamten Patientengut

Der vorwiegende Teil (84,2 %) hat bereits ein fortgeschrittenes Stadium (Tumor mindestens 2 cm) erreicht.

4.2.2 Tumordifferenzierung

Histologisch wurden die Karzinome nach gering- (G1), mäßig- (G2) und hochdifferenziert (G3) eingeteilt.

Tu-Diff.	Pat.-Zahl	Anteil in %
G1	10	13.2
G2	40	52.6
G3	26	34.2

Abb. 3: Patienten eingeteilt nach der Histologie

4.2.3 Geschlechtsverteilung des Tonsillenkarzinoms

Geschlecht	Pat.-Zahl	Anteil in %
♂	58	76.3
♀	18	23.7

Abb. 4: Männer erkranken im Durchschnitt etwa dreimal häufiger am Tonsillenkarzinom als Frauen

4.2.4 Therapie des Tonsillenkarcinoms

Therapie	Pat.-Zahl	Anteil in %
operativ	57	75.0
konservativ	19	25.0

Abb. 5: Patienten im Tumorstadium T1/2; M0/1 wurden meist operiert und bestrahlt.

Im Stadium T3/4 wurde nach Entnahme einer Probeexzision eine primäre kombinierte Chemie-Radiotherapie angewandt.

4.2.5 Einteilung der Patienten nach dem Krankheitsverlauf

Um verschiedene Risikogruppen vergleichen zu können, wurden die Patienten wie folgt unterteilt:

Die Gruppe mit "benignem" Krankheitsverlauf umfaßt alle, die den Zeitpunkt der Diagnosestellung um mindestens vier Jahre überlebten und in dieser Zeit kein Tumorrezidiv aufwiesen (n = 17).

Einer zweiten Gruppe mit besonders malignem Verlauf wurden alle Patienten zugeordnet, die innerhalb von zwei Jahren starben oder bei denen in dieser Zeit ein Tumorrezidiv auftrat (n=27).

4.2.6 Altersverteilung der Patienten

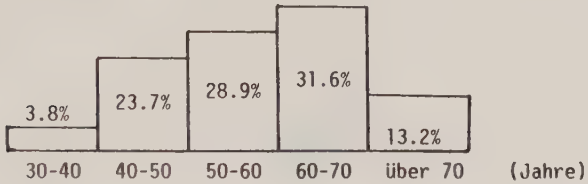


Abb. 6: Tonsillenkarcinome treten bevorzugt nach dem vierten Dezenium auf. Vorher stellen sie eine Ausnahme dar.

4.3 Die Labordaten

Neben den üblichen Routineuntersuchungen (BKS, Differentialblutbild, alkalische Phosphatase, rotes und weißes Blutbild) werden in den Labors des Instituts für Chirurgische Forschung spezielle immunologische Untersuchungen gemacht.

4.3.1 Immunfluoreszenz bei Tumorabstrichen

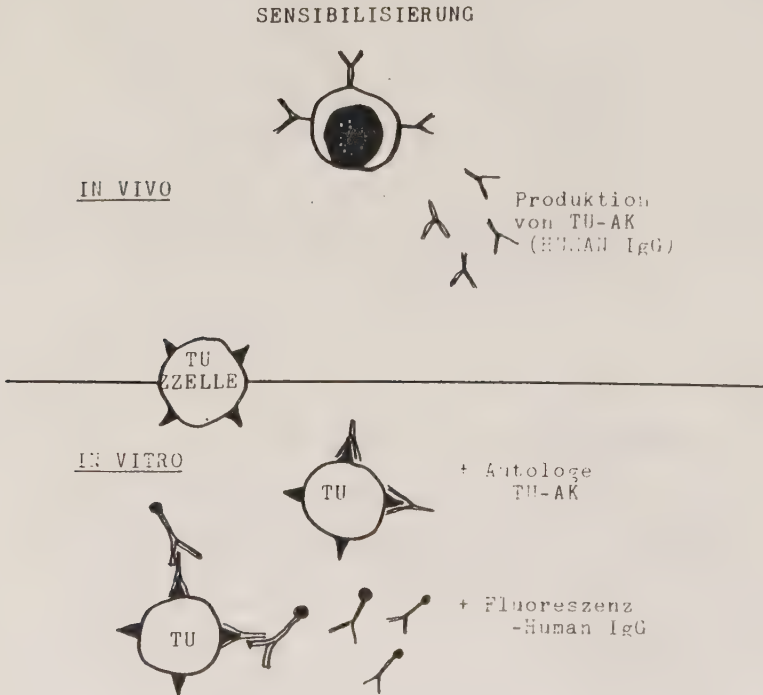


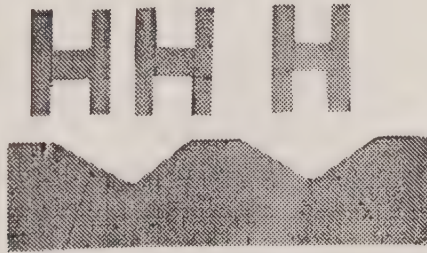
Abb. 7: Schematische Darstellung der Tumor-Zell-
Immunfluoreszenz

Postoperativ wurde in etwa 8-wöchigen Abständen Zellmaterial aus dem Tonsillenbett und der kontralateralen Seite durch Abstriche gewonnen.

Die Zellen wurden dann nach einem besonderen Verfahren gereinigt, mit autologem Serum inkubiert und mit FITC (Fluoreszenzisothiocyanat)-markierten Kaninchen-Antihumanantikörpern sichtbar gemacht. Fluoreszierende Zellen wurden Tumorzellen gleichgesetzt. Ein Teil des Zellmaterials diente als Kontrolle und wurde nicht mit autologem Serum, d.h. autologen Tumorantikörpern versetzt. Da Tumorzellen und auch gesunde Plattenepithelzellen auf ihrer Oberfläche keine IgG-Moleküle tragen, weisen sie bei dieser Kontrolle keine Fluoreszenz auf.

KONTROLLE

- IgG



TEST

- IgG
autol. Tu-AK

AG

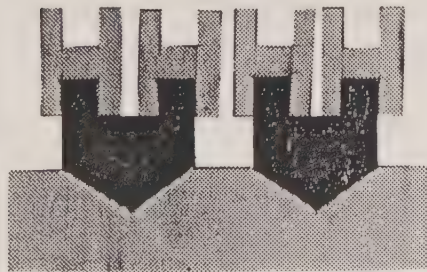


Abb. 8: Direkte und indirekte Methode der Immunfluoreszenz nach dem "Schlüssel-Schloß-Prinzip"

4.3.2 Monoklonale Antikörper

Menschliche T-Lymphozyten und Monozyten lassen sich nach Reifegrad und biologischer Funktion weiter unterteilen. Diese Unterpopulationen tragen auf ihrer Zellmembran typische Antigen determinanten.

Mit spezifischen Monoklonalen Antikörpern lassen sich diese Zellen entsprechend der folgenden Abbildung differenzieren:

Monoklonale Antikörper	Zellzuteilung	IG-Kl. Anwendung	
OKT3	95% d. periph. T-Zellen 20% d. Thymozyten 15% d. Splenozyten	IgG _{2a}	Identifikation v. peripheren T-Zellen
OKT4	65% d. periph. T-Zellen 75% d. Thymozyten 15% d. Splenozyten	IgG _{2b}	Identifikation v. Helferzellen
OKT8	35% d. periph. T-Zellen 80% d. Thymozyten 15% d. Splenozyten	IgG _{2a}	Identifikation v. Suppressor- u. zytotox. Zellen
OKIa1	90% d. B-Zellen u. Monozyten 20% d. aktiv. T-Zellen	IgG ₂	Identifikation v. B-Zellen, aktiv. T-Zellen

Abb. 9: Bezeichnung, Zuteilung und Anwendung von monoklonalen Antikörpern.

Angaben der Herstellerfirma Ortho Diagnostic Systems Inc. USA

Die mit monoklonalen Antikörpern-Immunfluoreszenz-markierten Phänotypen der Lymphozyten werden im Fluoreszenz-Mikroskop ausgezählt.

4.3.3 Suppressorzellaktivität

Reife Suppressorzellen, die mit oder ohne dem Mitogen Concanavalin A zu einer höheren Funktion angeregt werden können, werden mit frischen autologen oder allo-genen Lymphozyten gemischt. Sie verhindern in unterschiedlichem Ausmaß eine Stimulation der Zielzellen entweder der Mitogene wie Concanavalin A, PHA oder PWM.

Mit 1000 rad bestrahlt haben sie zwar nicht mehr die Fähigkeit selbst zu proliferieren, können aber die Proliferation anderer Zellen unterdrücken.

In seltenen Fällen wird eine Stimulation beobachtet.

Die prozentuale Veränderung dieser Proliferation ist ein Maß für die Suppressoraktivität der untersuchten Zellen. MANG et al. (39,42,46), GREIPEL (23).

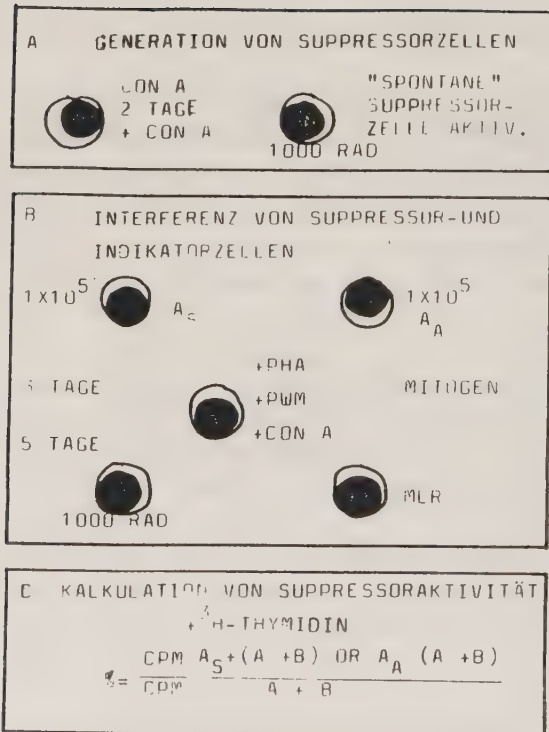


Abb. 10: Schematische Darstellung des Suppressortests

A Generation von aktivierten bzw. spontanen
Suppressorzellen während 2 Tagen

B Interferenz der Suppressorzellen mit der Indikator-
kultur, 3 Tage mitogene, 5 Tage allogene Stimulation

C Berechnung

CON A: Concanavalin A

PHA: Phytohaemagglutinin

PWM: Poke weed mitogen

4.3.4 Routinelabor

In den Tumorsprechstunden der HNO-Poliklinik wurde routinemäßig peripher venöses Blut für folgende Untersuchungen entnommen:

- * Leukozytenzahlen
- * Rotes Blutbild (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit)
- * Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)
- * Alkalische Phosphatase
- * Differentialblutbild

5. STATISTISCHE METHODEN

Um die erforderlichen Berechnungen und statistischen Tests durchzuführen, stand die Rechenanlage der Universitätsklinik Großhadern und die dort integrierte Programmbibliothek zur Verfügung.

Neben Grundprogrammen zur Korrektur und Umformung der eingelesenen Daten kam vorwiegend das Programmsystem BMDP (Biomedical Computerprograms) zur Anwendung. Es ist speziell für Fragestellungen aus Biologie, Biochemie und Medizin entwickelt worden (DIXON et al., 13).

5.1 Prognose des Tonsillenkarcinoms

Errechnet wurden Zweijahres- und Fünfjahresüberlebenszeiten der Patienten.

Ihre Untergliederung wurde dabei entsprechend den Abschnitten 4.2.1 - 4.2.6 vorgenommen.

5.1.1 Codierung der Daten in maschinenlesbarer Form

Um die Patientendaten elektronisch auswerten zu können, mußten sie nach einem numerischen Code verschlüsselt werden. Zu diesem Zweck wurde für jeden Patienten ein "Stammbblatt" (Abb. 11) angelegt und die in Abschnitt 4.2 aufgeführten Daten mit einem Zahlenschlüssel, wie er aus Abbildung 11 ersichtlich ist, codiert.

STAMMBLATT

Name _____ Vorname _____ Pat. Nr. 1

Geburtsdatum 4

Geschlecht (0 = männlich 1 = weiblich) 10

Datum (Diagnose) 11

Diagnose (0 = rechts 1 = links 2 = beidseitig) 17

Datum (Beginn der Behandlung) 18

Noxen: Alkohol (0 = nicht, 1 = mäßig, 2 = häufig, 3 = exzessiv) 24

Nikotin (0 = nicht, 1 = mäßig, 2 = häufig, 3 = exzessiv) 25

Chron. Krankheiten (0 = nicht bekannt, 1 = nein, 2 = ja) 26

Mundhygiene (0 = nein, 1 = ja) 27

Op. (0 = nein, 1 = ja) 28

Rad. (0 = nein, 1 = ja) 29

Zyt. (0 = nein, 1 = ja) 30

T N M 31

Tumor-Differenzierung 34

Abgelocht am: _____

Abb. 11: Stammblatt zur numerischen Erfassung wichtiger Grunddaten. Name und Vorname des Patienten wurden entsprechend den Vorschriften des Datenschutzgesetzes nicht codiert.

5.1.2 Überlebenswahrscheinlichkeit als Maß der Prognose

Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Zeit ist als Maß für die Prognose deshalb besonders gut geeignet, weil mit ihr auch verschieden lange Beobachtungszeiträume bei den verschiedenen Patienten berücksichtigt werden und in die Berechnung eingehen. Eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 0.5 heißt z.B., daß voraussichtlich 50 % der Patienten den angegebenen Zeitraum überleben. Ein zusätzliches Maß ist die mittlere Überlebenszeit, die der durchschnittlichen Zeit entspricht, um die der Zeitpunkt der Diagnosestellung überlebt wird.

5.1.3 Das Computerprogramm BMDP-1L

BMDP-1L ist ein Programm zur Berechnung der Prognose von Krankheiten. Es ist wie alle BMDP-Programme in der Programmiersprache FORTRAN geschrieben und zur Anwendung mit den Siemenscomputern der Universitätsklinik leicht modifiziert. Um die Patientendaten (Abbildung 11), die in numerischer Form in die Plattenspeicher des Rechners eingegeben wurden, auswerten zu können, mußte das Programm entsprechend den Anwendungsvorschriften ergänzt werden. Beispielsweise mußte mit einer Fortran-Formatanweisung festgelegt werden, in welchen Spalten sich die jeweils auszuwertenden Daten befanden. Mit einer zusätzlichen Anweisung wurden Art und Namen der Daten festgelegt.

Logische Fehler, die bei der ursprünglichen Erfassung der Daten auf Formularen unterlaufen waren, konnten mit einem Fehlersuchprogramm gefunden und anschließend mit dem Siemens - System EDOR in den Speichern des Rechners korrigiert werden.

Mit BMDP-11 können Zweijahres- und Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeiten, die mittlere Überlebenszeit und der Standardfehler berechnet werden. Zusätzlich ist es noch möglich, die Überlebenswahrscheinlichkeit als Funktion der Zeit über den gesamten Beobachtungszeitraum darzustellen.

5.2 Auswertung der Labordaten

Um die vorliegenden Labordaten mit der elektronischen Datenverarbeitung auswerten zu können, mußten sie in eine Form gebracht werden, in der sie für den Computer lesbar und für das Anwenderprogramm verwertbar sind.

5.2.1 Codierung der Labordaten in maschinenlesbarer Form

Wie die Patientendaten (5.1.1) mußten auch die Labordaten zuerst auf ein Formular (Abbildung 12) übertragen werden. Um dabei die zeitlichen Verläufe mit zu erfassen, wurden für jeden Patienten 22 Formulare in chronologischer Reihenfolge angelegt. Existierten für einen bestimmten Zeitraum keine Laborwerte, so mußte aus Gründen, die durch die Auswertungsprogramme vorgegeben waren, ein leeres Formular eingefügt werden, das lediglich in den Spalten 1 bis 4 die Patientenummer und die fortlaufende Kartenummer enthielt.

Die Patientenummer zeigt, welchem Patienten die in den nachfolgenden Spalten codierten Labordaten zuzuordnen sind.

Der zeitliche Verlauf wurde durch die Nummer des "Kontrollblattes" (1 bis 22) sowie durch das Datum der Untersuchung erfaßt.

KONTROLLBLATT

Name _____ Vorname _____ Pat. Nr. _____

1	2	4
P.Nr. K.Nr.		
5	10	

Datum der Untersuchung _____

Untersuchungszeitraum 0 = langfristig, 1 = kurzfristig/Op.
2 = kurzfristig/Rad. 3 = kurzfristig/Zyt.

11 ☐

Kommentar: 0 = tumorfrei 1 = lokalrezidiv 2 = Lymphknoten

12 ☐

BKS
Leukos (x 100)
Erys (x 100 000)
Hb
Hk
Ap
γ GT

13

17		
20		
22		
25		
27		
30		

Differential-Blutbild: (X)

Zentrifuge: (X)

Myelozyten	33	☐
Juvenile	35	☐
Diverse	37	☐
Lymphozyten	39	☐
Segmentkerne	41	☐
Basophil	43	☐
Eosinophil	45	☐
Stabkernige	47	☐
Monozyten	49	☐

Myelozyten	51	☐
Juvenile	53	☐
Diverse	55	☐
Lymphozyten	57	☐
Segmentkerne	59	☐
Basophil	61	☐
Eosinophil	63	☐
Stabkernige	65	☐
Monozyten	67	☐

Abstrich: (X)

Anti IGG rechts 69 ☐
links 71 ☐

Kontrolle rechts 73 ☐
links 75 ☐

Blutbild: (X)

E-Rosetten S	77	☐
E-Rosetten G	79	☐
OKT 3	81	☐
OKT 4	83	☐
OKT 8	85	☐
OKT M	87	☐
PHA	89	☐
PHA O	92	☐
PHA Tag 2	95	☐

PHA O Tag 2	98	☐
PWM O Tag 2	101	☐
PWM Tag 2	104	☐
CON A Tag 2	107	☐
CON A O Tag 2	110	☐
MLC-Tag 0	113	☐
MLC O Tag 2	116	☐
MLC Tag 2	119	☐

B-Zellen: (X)

Anti IGG
α - B-Ly 1,2
OK 1 a 1

122 ☐
124 ☐
126 ☐

Abgelocht am _____

Abb. 12: Kontrollblatt zur numerischen Erfassung von Labordaten

Diese Daten wurden zusammen mit den Daten aus 5.1.1, den Patientendaten auf Magnetdisketten geschrieben und dann als Datenbank in die Plattenspeicher der Großrechenanlage eingelesen.

5.2.2 Das Computerprogramm BMDP-1D

Dieses Programm ermöglicht eine erste grobe Sichtung des Datenmaterials nach Zusammenhängen, wie sie im Abschnitt 3, "Statistische Fragestellung" aufgelistet sind. Es ist insbesondere für Ausschlußverfahren geeignet. Positive Ergebnisse, die mit diesem Programm entdeckt werden, bedürfen einer weiterführenden Analyse mit anderen Mitteln.

BMDP-1D errechnet den Median, Standardabweichungen, Standardfehler, Variationskoeffizienten von Versuchsreihen, gibt die vorkommenden Maxima und Minima an, um so sogenannte "Ausreißer" bei der statistischen Berechnung berücksichtigen zu können.

Die Ergebnisse aus Versuchsreihen können dabei beliebig verknüpft und arithmetisch umgerechnet werden.

Dies wurde für alle unter 4.2 angeführten Laborwerte durchgeführt. Zusätzlich wurden noch folgende Größen errechnet und ebenfalls ausgetestet:

Die Quotienten aus: OKT3 und OKIa1, OKT4 und OKIa1, OKT8 und OKIa1, sowie aus OKT4 und OKT8.

Einflußgrößen waren: Tumordifferenzierung, Tumorgroße, Tumorezidiv, Therapie (Operation, Radiatio, Zytostase), Maligner oder Benigner Krankheitsverlauf.

Ferner wurden noch alle Werte daraufhin untersucht, ob es typische zeitliche Verläufe gibt.

5.2.3 Weiteres Vorgehen bei positiven Ergebnissen aus Punkt 5.2.2, das Computerprogramm BMDP-7D

Sollten sich positive Ergebnisse aus Laborwerten und einer Einflußgröße ergeben, so ist es notwendig, diesen Zusammenhang genauer zu analysieren.

Hierzu wurden mit dem Programm BMDP-7D Histogramme erstellt und eine Varianzanalyse durchgeführt. Die Varianzanalyse umfaßt neben dem Standardtest eine Test nach LEVENE (1,13,55) zur Prüfung gleicher Varianzen, der den Vorteil hat, unempfindlicher gegen Abweichungen von der Normalverteilung zu sein als andere Testverfahren.

Zur Prüfung ungleicher Varianzen wurden ein Test nach WELCH und zusätzlich ein Test nach BROWN-FORSYTHE (13,55) vorgenommen. Signifikanzanalysen (t-Tests) wurden mit dem Verfahren nach BONFERRONI durchgeführt. (1,13,55)

Auf die arithmetischen Einzelheiten bei der Durchführung dieser Tests soll hier nicht weiter eingegangen werden, da sie für den Umgang mit dem Programm, das diese Berechnungen anstellt, und das Verständnis der Ergebnisse nicht notwendig sind.

Parameter wie Spezifität, Sensitivität, Prävalenz und Vorhersagerichtigkeit konnten mit der zur Verfügung stehenden Software nicht errechnet werden und wurden "von Hand" errechnet.

6. ERGEBNISSE

6.1 Prognose und Krankheitsverlauf

6.1.1 Das gesamte Patientengut

Ohne Berücksichtigung besonderer klinischer Parameter wie Tumorgroße oder Tumordifferenzierung läßt sich aus unserem Patientengut die Wahrscheinlichkeit, ein Tonsillenkarzinom um mehr als fünf Jahre zu überleben, mit 0.55 bei einem Standardfehler von ca 0.075 errechnen. Das heißt, es ist zu erwarten, daß von 100 Patienten eines vergleichbaren Krankengutes 55 Patienten die Erkrankung fünf Jahre ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung überleben.

Weitere wichtige und interessante Angaben sind in Tabelle 1 und in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 1:

		St.-Fehler
5-Jahresüberlebenszeit	0.55	0.075
2-Jahresüberlebenszeit	0.75	0.056
Längste beobachtete Überlebenszeit	8.7 J.	-----
Mittlere Überlebenszeit	5.7 J.	-----

Statistische Werte zur Prognose des Tonsillenkarzinoms, basierend auf den Daten von 76 Patienten.

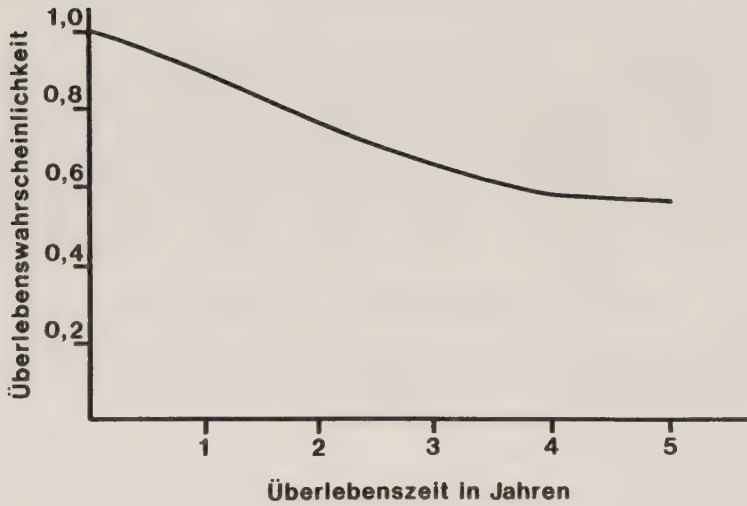


Abb. 13: Die Überlebenswahrscheinlichkeit als Funktion der Zeit, basierend auf den Daten von 76 Patienten

6.1.2 Die Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Tumorgroße

Tabelle 2:

	T1	T2	T3/4
5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	0.75	0.6	0.4
2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	0.9	0.8	0.5
Längste beobachtete Überlebenszeit	6.8 J.	8.7 J.	8.1
Mittlere Überlebenszeit (Jahre)	5.7	6.6	4.1

Statistische Angaben zur Prognose. Unterschieden wird nach der Tumorgroße entsprechend dem TNM-System.

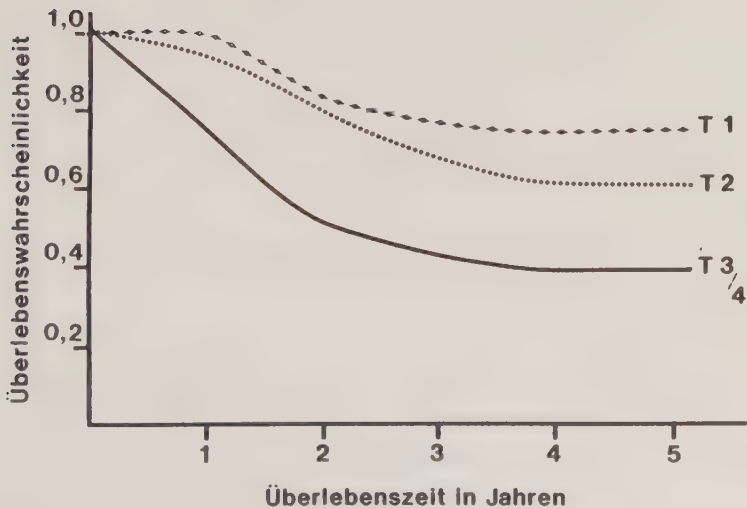


Abb. 14: Die Überlebenszeit als Funktion der Zeit. Unterschieden wird wie in Tab. 2 zwischen verschiedenen Tumorgroßen. Es zeigt sich, daß mit dem Ausmaß des Tumors die Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung zu überleben, deutlich abnimmt.

6.1.3 Überlebenszeit abhängig von der Tumordifferenzierung

Die Berechnungen zeigen, daß die Tumordifferenzierung keinen wesentlichen Einfluß auf Prognose und Krankheitsverlauf hat.

Geringfügige Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeit und ihrer zeitlichen Funktion liegen innerhalb der statistischen Wahrscheinlichkeit und sind bei der untersuchten Fallzahl nicht ausreichend signifikant.

Tabelle 3:

TU-Stadium	G1	G2	G3
2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	0.7	0.69	0.72
5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	---	0.5	0.5
Mittlere Überlebenszeit (Jahre)	---	5.6	5.3

6.1.4 Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Geschlecht der Patienten

Die 18 weiblichen Patienten haben eine deutlich bessere Prognose als die 58 Männer der Studie.

Tabelle 4:

	♀	♂
5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	0.8	0.5
2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	1.0	0.67
Mittlere Überlebenszeit (Jahre)	7.1 J.	5.1 J.

Statistische Angaben zur Prognose, getrennt nach Geschlechtern. Der Anteil der Frauen am Patientengut liegt bei ca. 24%.

Tabelle 5:

Tumorgröße T1	33%	67%
Tumorgröße T2	28%	72%
Tumorgröße T3/4	15%	85%

Frauen und Männer verteilen sich sehr unterschiedlich auf die verschiedenen Tumorstadien. Je größer, d.h. je fortgeschrittener der Tumor ist, desto größer ist der prozentuale Anteil der Männer am Patientengut.

Tabelle 6:

Tumorgröße	Fallzahl
T1	1
T2	4
T3/4	13

Tumorstadien der nicht operativ (Radiatio und bzw. oder Zytostase) behandelten Patienten.

Tabelle 7:

	Op	keine OP
5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	0.61	-----
2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit	0.85	0.36
Mittlere Überlebenszeit (in Jahren)	6.8 J.	2.0 J.
Längste beobachtete Überlebenszeit	8.7 J.	3.3 J.

Statistische Angaben zur Prognose.

Unterschieden wurde hierbei zwischen operativ und ausschließlich konservativ behandelten Patienten entsprechend Tabelle 6.

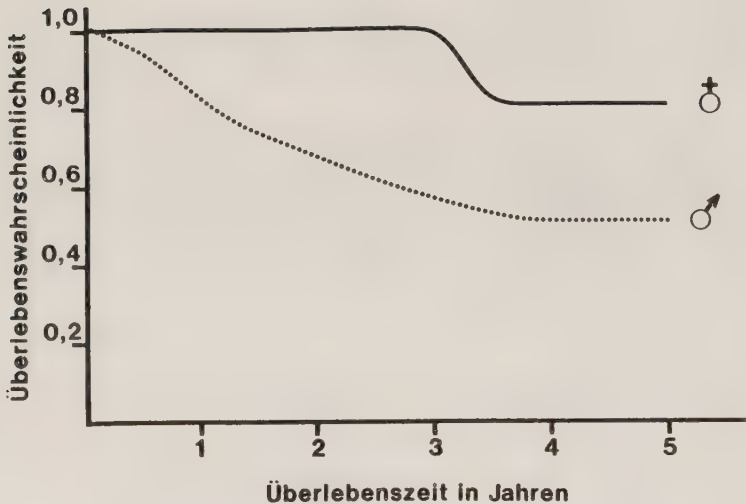


Abb. 15: Die Überlebenswahrscheinlichkeit als Funktion der Zeit getrennt nach Geschlechtern. Fallzahlen dabei: 18 weibliche und 58 männliche Patienten.

6.1.5 Einfluß der Therapie auf die Überlebenszeit

Wie schon an anderer Stelle (Vgl. Kapitel 4.2.4) erwähnt, wurden ca. 75% der Patienten operiert und zusätzlich bestrahlt bzw. eventuell zytostatisch behandelt.

Der Rest von ca. 25% wurde bestrahlt und bzw. oder zytostatisch behandelt.

Der letzteren Gruppe gehören fast ausschließlich Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren an.

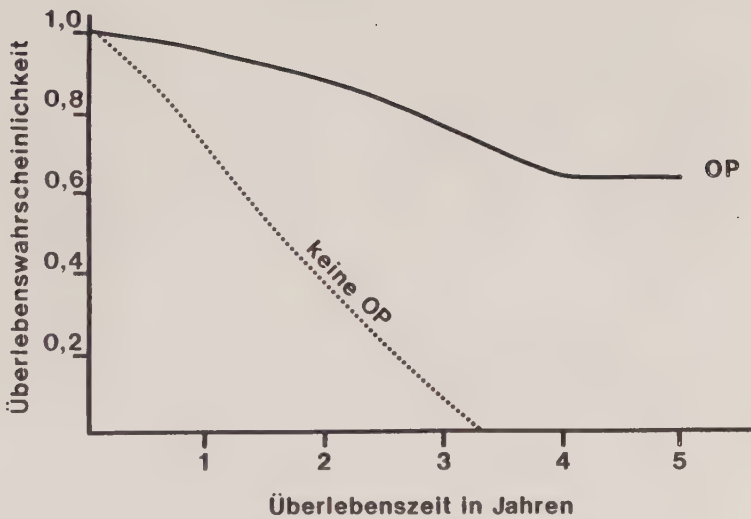


Abb. 16: Die Überlebenswahrscheinlichkeit als Funktion der Zeit. Unterschieden werden operierte und ausschließlich konservativ behandelte Patienten.

6.2 Klinische Relevanz immunologischer Untersuchungen

6.2.1 Die Tumorummunfluoreszenzabstrichzytologie und die Verlaufsform der Erkrankung

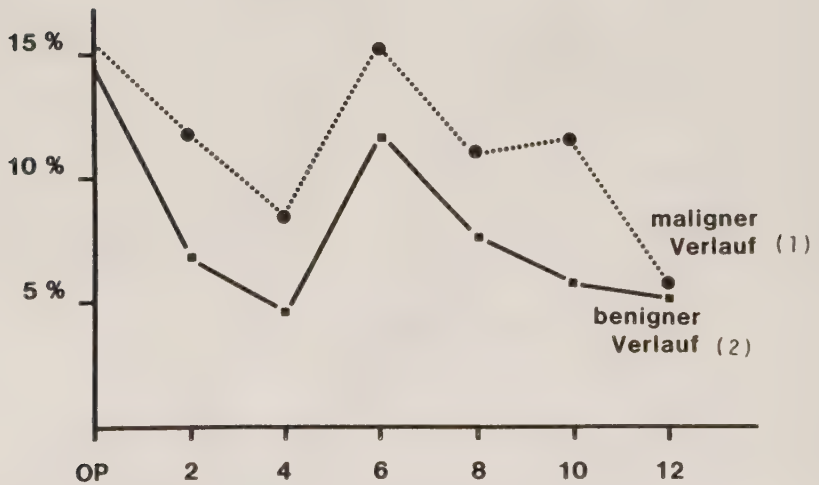


Abb. 17: Ordinate: Prozentualer Anteil der positiven Zellen im Abstrichpräparat.
Abszisse: Zeitlicher Verlauf in Monaten
Kurve 1 wurde mit den Daten von Patienten erstellt, die innerhalb von 2 Jahren ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung verstarben.
Kurve 2 wurde mit den Daten von Patienten erstellt, die mindestens 4 Jahre ohne Rezidiv überlebten. Bei beiden Gruppen lassen sich ständig positive Zellen nachweisen, bei der Gruppe mit der höheren Letalität jedoch in deutlich größerem Anteil.

Abb. 18:

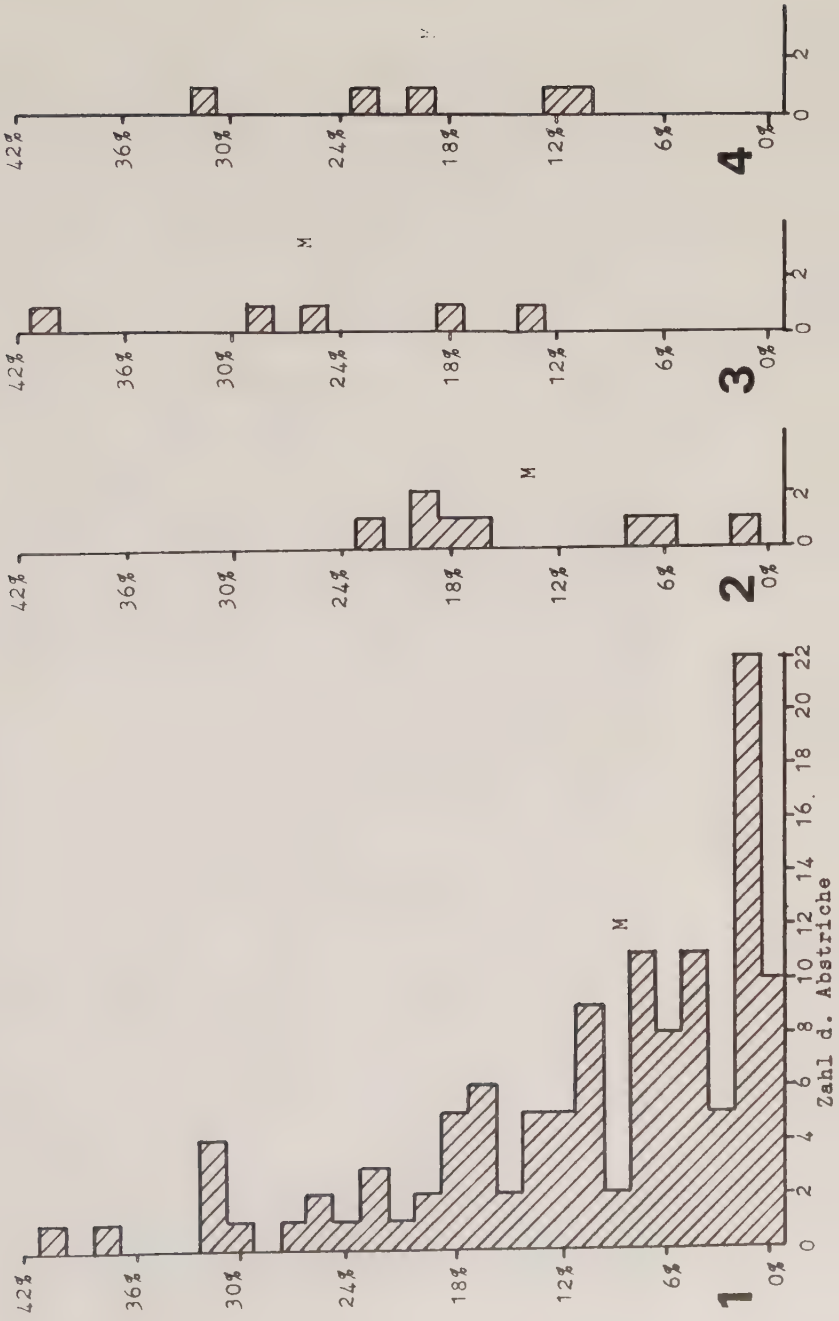


Abb. 18: Positive Tumorzellen im rezidivfreien Intervall (1), sowie vor (2), beim (3) und nach (4) dem Auftreten eines Rezidivs.

Zeitabstände: etwa 4 Wochen

Ordinate: prozentualer Anteil der positiven Zellen im Abstrichpräparat

Abszisse: Gesamtzahl der Abstriche, die dem jeweiligen Wert auf der Ordinate entsprechen

Den Histogrammen in Abbildung 18 läßt sich entnehmen, wie die Werte der Abstriche streuen. Median, Standardabweichung, Maximum und Minimum sind in Tabelle 8 dargestellt.

Die meisten Tests im gesichert rezidivfreien Intervall haben den geringen Wert von 1.5% positive Zellen. Streuungen nach oben machen eine eindeutige Abgrenzung von den höheren Werten, die kurz vor (ca. 8 Wochen), beim oder nach der Behandlung eines klinisch gesicherten Rezidivs auftreten, unmöglich.

Tabelle 8:

	TU-FREI	PRAE REZ.	REZIDIV	POST REZ.
Median	9.72	13.89	25.20	19.00
St. Abw.	9.12	7.54	10.13	9.83
Maximum	40.00	23.00	40.00	31.00
Minimum	0.00	1.00	14.00	10.00

Statistische Angaben zur Tumormimmunfluoreszenzabstrichzytologie. Aufgelistet sind die prozentualen Anteile positiver Zellen im Abstrichpräparat im rezidivfreien Zeitraum, 4-8 Wochen vor dem klinisch gesicherten Auftreten und der gleichen Zeit nach der Behandlung eines Rezidivs.

Das heißt, daß ein Ansteigen der positiven Tumorzellen keine eindeutige Prognose zuläßt. Entsprechend dem prozentualen Anteil von verdächtigen Zellen, den man als Grenzwert festlegt, werden also die Zahlen der richtigen, der falsch positiven und der falsch negativen Vorhersagen eines Tumorrezidives variieren. Diese Variation wird für drei verschiedene Werte untersucht (Tabelle 9):

Tabelle 9:

Valider Befund:		nein	ja	nein	ja	nein	ja
Screening-	nein	72	3	88	3	101	5
Test	ja	44	5	28	5	15	3
Positive Zellen:		10		15		20	

Vierfeldertafeln zum Screeningtest auf Tumorrezidive beim Tonsillenkarzinom. Als untere Grenzwerte wurden 10, 15 und 20 fluoreszierende Zellen angenommen.

Durch einfache Umrechnung lassen sich den Vierfeldertafeln folgende Werte entnehmen:

1. Die Spezifität des Tests, als Maß für den Ausschluß des gesunden Patiententeils. Sie ist stets größer 0 und kleiner 1. Eine Spezifität von 1 bedeutet, daß ein Ausschluß zu 100% möglich ist, eine von 0, daß er unmöglich ist.
2. Die Sensitivität des Tests zeigt seine Fähigkeit erkrankte Patienten zu erkennen.

3. Der prädiktive Wert oder die Vorhersagerichtigkeit ist stets größer als 0 und kleiner als 1. Ein Wert von 1 bedeutet, alle Aussagen sind richtig, einer von 0 zeigt, daß alle falsch sind.

Tabelle 10:

Positive Zellen	über 10	über 15	über 20
Spezifität	0.62	0.76	0.87
Sensitivität	0.63	0.63	0.38
Prädiktiver Wert	0.66	0.80	0.90
Prävalenz: 0.069			

Statistische Parameter zur Leistungsfähigkeit der Tumormimmunfluoreszenzabstrichzytologie als Screeningtest zur Rezidivfrüherkennung.

Es zeigt sich, daß die Vorhersagerichtigkeit des Tests zunimmt, wenn man den rezidivverdächtigen Wert höher ansetzt. Dabei steigen jedoch die falsch negativen Aussagen an, wie an der damit abnehmenden Sensitivität zu erkennen ist.

Als günstigstes Limit sind 15% positive Zellen zu werten.

6.2.2 Tumormimmunfluoreszenzabstrichzytologie Kontrolluntersuchungen von der nicht erkrankten Seite

Von der kontralateralen Seite wurden ständig Kontrollabstriche genommen. Es konnten auch hier positive Zellen nachgewiesen werden, deren Werte jedoch deutlich unter

denen der operierten (erkrankten) Seite liegen.

Die Histogrammische Darstellung der Werte weist ihr Maximum bei 3% auf, lediglich einzelne "Ausreißer" erreichen 40%.

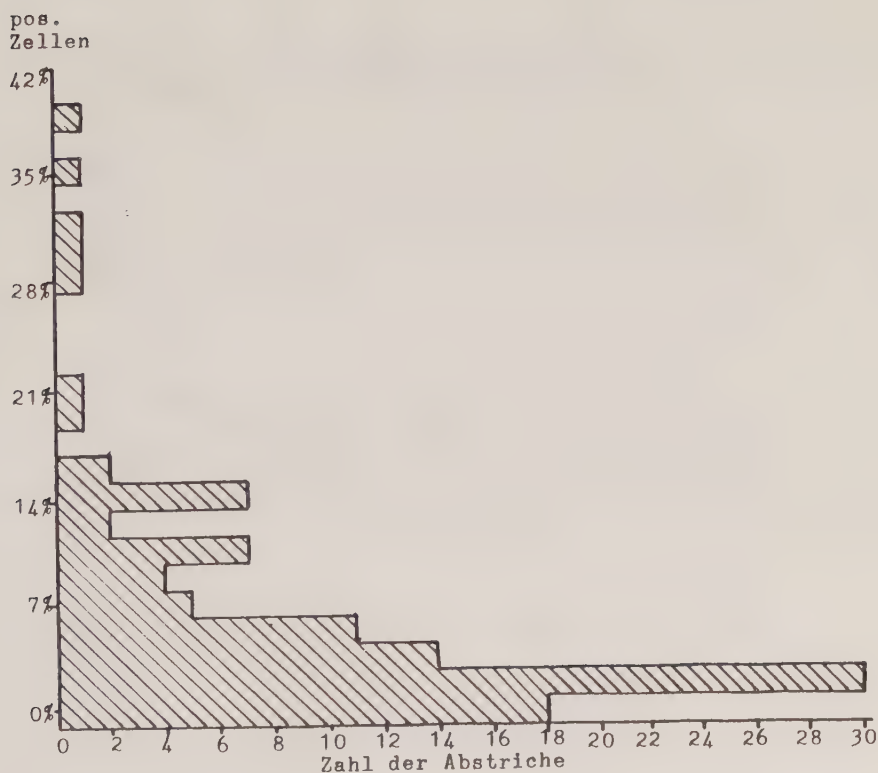


Abb. 19: Histogramm der immunfluoreszenzpositiven Zellen im rezidivfreien Intervall, Kontrolluntersuchungen von der gesunden Seite. Der Median beträgt 4%.

6.2.3 Monoklonale Antikörper

Es wird statistisch untersucht, ob sich aus Laboruntersuchungen mit monoklonalen Antikörpern Zusammenhänge zwischen diesen Werten der Klinik und dem Verlauf der Erkrankung finden lassen. Grundlagen dieser Tests sowie die Spezifitäten der angewandten Antikörper wurden im Abschnitt 4.3.2 beschrieben.

6.2.3.1 Zeitliche Verläufe von mit monoklonalen Antikörpern markierten Zellpopulationen

Ein typischer Einzelverlauf (Abbildung 20) zeigt bei sämtlichen Werten, mit Ausnahme der B-Zellen (OKla 1), nur unspezifische relativ große Schwankungen. Bei OKla 1 kommt es unter zytostatischer Therapie zu einem deutlichen Abfall der Werte. Der Einfluß der Therapie wird gesondert behandelt (Siehe 6.2.3.3).

Vergleicht man die Mittelwerte der Untersuchungen aller Patienten in gleichen Zeitabständen nach der Diagnosestellung und bei gleichen therapeutischen Maßnahmen, so stellt sich eine konstante Größe ein, um welche sie mit starken Abweichungen schwanken.

Der Untersuchungswert Nr. 1 (Zeitpunkt der Diagnosestellung) unterscheidet sich dabei im Mittel nicht von den anderen Werten nach durchgeführter oder begonnener Therapie (Tabelle 11).

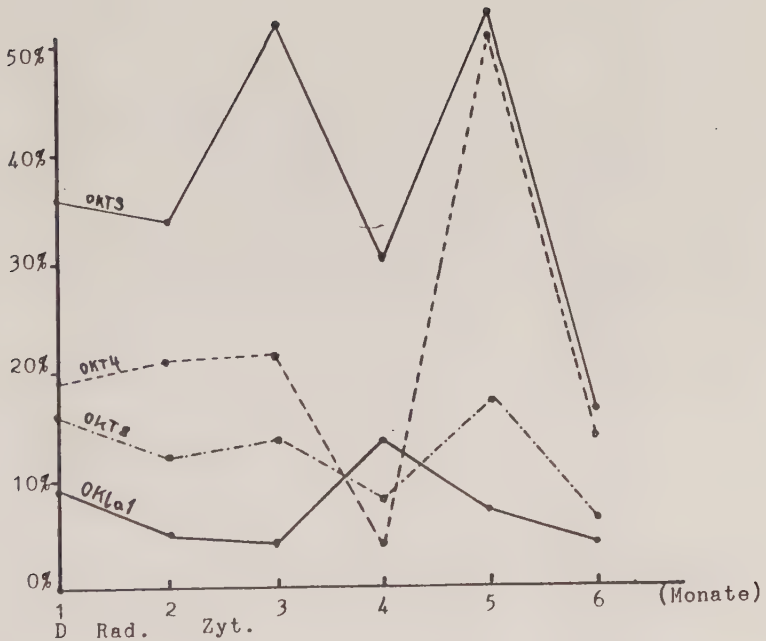


Abb. 20: Typischer Verlauf von Lymphozyten markiert mit monoklonalen Antikörpern beim behandelten Tonsillenkarzinom im Stadium T3N1 Differenzierungsgrad G2

Durchschnittswerte monoklonaler Antikörper:

Tabelle 11:

Untersuchung	1	2	3	4	5	6
<u>OKT3</u>						
Median	37.5	42.7	40.5	34.9	35.9	35.0
St.-Abw.	14.4	17.2	17.1	16.3	18.1	14.9
Zahl der Patienten	n= 27	29	23	15	15	11
<u>OKT4</u>						
Median	23.8	25.5	25.0	20.4	26.2	21.7
St.-Abw.	11.1	13.2	12.1	12.5	14.4	8.9
Zahl der Patienten	n= 28	29	23	15	14	12
<u>OKT8</u>						
Median	15.6	15.5	12.3	16.6	15.3	15.4
St.-Abw.	8.5	8.0	5.7	5.3	6.3	7.8
Zahl der Patienten	n= 27	29	22	16	15	12
<u>OKIa1</u>						
Median	10.4	11.5	12.1	10.1	9.4	12.4
St.-Abw.	5.4	7.8	6.3	7.4	4.1	9.1
Zahl der Patienten	n= 21	23	18	15	11	9

Mittelwerte der postoperativen Verläufe von Lymphozyten markiert mit monoklonalen Antikörpern.

Untersuchung Nummer 1: Zeitpunkt der Diagnosestellung

Nummer 2: postoperativ

Nummer 3-6: in Abständen von 2 bis 3 Monaten

6.2.3.2 Lymphozytensubpopulationen und Tumordifferenzierung

Mittelwerte bei verschiedenen Tumordifferenzierungen:

Tabelle 12:

	<u>OKT3</u>		<u>OKT4</u>		<u>OKT8</u>		<u>OK1a 1</u>	
	Median	n	Median	n	Median	n	Median	n
G1	40.21	19	22.32	19	13.21	19	12.00	8
G2	38.63	120	24.83	121	15.21	119	10.20	109
G3	34.22	77	19.58	78	16.40	78	11.60	69

Mit monoklonalen Antikörpern markierte Lymphozytensubpopulationen - unterschieden nach den Tumordifferenzierungen G1, G2 und G3.

Tabelle 12 zeigt, daß nur zwischen den Differenzierungsgraden G2 und G3 größere Unterschiede bestehen und daß die Auswirkungen des Differenzierungsgrades G1 etwa denen von G2 entsprechen. Während die Werte von OKT4-markierten Zellen mit höherer Differenzierung fallen, steigen die OKT8-positiven Lymphozyten an. Dies entspricht einer relativen Abnahme der Helferzellen bei gleichzeitiger Zunahme der Suppressorzellen, während die T-Zellen (OKT3) insgesamt abnehmen.

Daraus kann gefolgert werden, daß sich noch größere Veränderungen beim quantitativen Verhältnis von OKT4 zu OKT8 ergeben.

(Tabelle 13 / Abbildung 21)

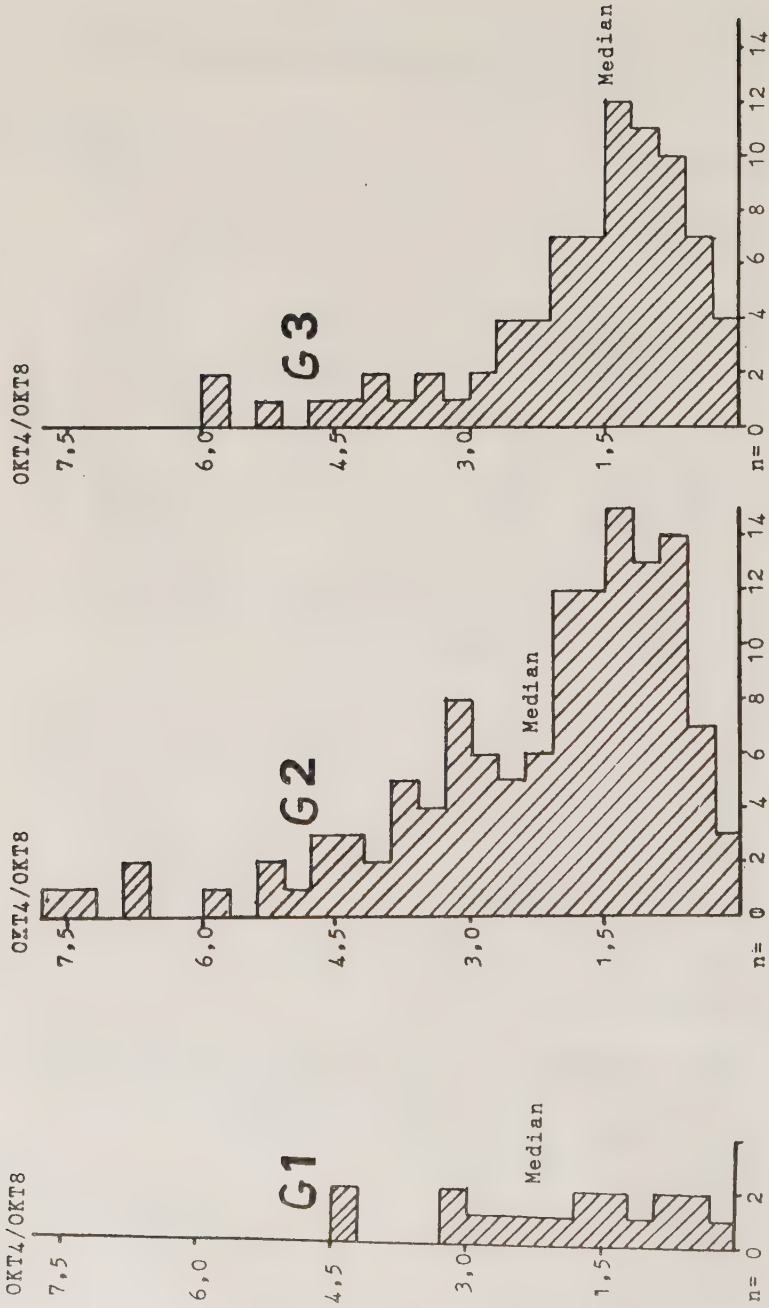


Abb. 21: Histogrammische Darstellung des Verhältnisses OKT4 zu OKT8-positiven Lymphozyten entsprechend dem Tumordifferenzierungsgrad. Es zeigen sich Unterschiede, die mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99% signifikant

Tabelle 13:

OKT 4 / OKT8			
Diff.-Grad	Median	St.-Abw.	Zahl d. Unters.
G1	2.07	1.60	19
G2	2.05	1.56	126
G3	1.46	1.11	76

Das Verhältnis von OKT4 zu OKT8-markierten Zellen in Abhängigkeit zum Tumordifferenzierungsgrad.

Zum Gleichgewicht oder Verhältnis von OKT4 zu OKT8 (Helfer- zu Suppressorzellen) sind folgende Ergebnisse festzuhalten:

- * Es liegt für alle Differenzierungsgrade Normalverteilung vor (Abbildung 21)
- * Die Mediane von G1 und G2 (2.07 und 2.05) unterscheiden sich deutlich von G3 (1.46)
- * Diese Unterschiede sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weit unter einem Prozent signifikant (T-Test modifiziert nach BONFERRONI)
- * Die gleiche Signifikanz gilt für die logarithmisch transformierte Form dieses Verhältnisses ($\ln \text{OKT4} - \ln \text{OKT8}$), wodurch ein zufälliges Ergebnis noch weiter ausgeschlossen werden kann.

6.2.3.3 Lymphozytensubpopulationen und Therapie

Untersucht wird das Verhalten der Laborwerte in Zeiträumen, in denen keine Therapie erfolgte, unter dem Einfluß von Bestrahlung sowie unter zytostatischer Behandlung.

Tabelle 14:

	Keine Therapie	Radiatio	Zytostase	
OKT3	37.6	33.6	33.3	
OKT4	22.8	18.9	20.9	
OKT8	15.5	13.4	12.8	
OKIa1	8.5	8.5	3.3	
OKT3/OKT4	2.3	1.9	1.9	
OKT3/OKIa1	4.4	3.7	10.2	

Mediane von Lymphozytensubpopulationen im therapiefreien Intervall, unter dem Einfluß von Bestrahlung sowie unter zytostatischer Behandlung.

Der Quotient von OKT3 und OKT4 sowie von OKT3 und OKIa1 ist nicht aus den in Tabelle 14 ersichtlichen Medianen gebildet, sondern ist der Median der Quotienten der Einzelwerte.

Die Therapie hat kaum Einfluß auf die T-Zellpopulationen. Es kommt sowohl unter zytostatischer als auch unter Strahlentherapie zu einer leichten Abnahme der T-Zellen. Diese Abnahme betrifft die Helferzellen mehr als die Suppressorzellen.

Bei den B-Zellen (OK1a 1) kommt es unter zytostatischer Behandlung zu einer Abnahme, die für das Verhältnis T-Zellen zu B-Zellen mit dem Faktor von ca. 2.5 bis 3 sehr groß ist.

6.2.3.4 Lymphozytensubpopulationen und Tumorrezidiv

Tabelle 15:

	TU-FREI (n=203)	PRAE REZ (n=7)	REZIDIV (n=7)
OKT3	36.5	44.0	44.9
SA	16.0	13.6	3.6
OKT4	22.2	28.1	30.0
SA	12.0	9.8	4.7
OKT8	15.4	13.2	10.6
SA	7.7	4.1	3.9
OK1a1	11.0	10.8	7.9
SA	5.7	3.0	4.5
OKT3/OKT4	2.2	1.6	1.5
SA	2.1	0.2	0.1

Mediane und Standardabweichung von Lymphozytensubpopulationen im tumorfreien Intervall, 4 bis 8 Wochen vor dem Auftreten eines Rezidivs und bei einem klinisch gesicherten Rezidiv.

Bei Tumorrezidiven kommt es zu einem leichten Anstieg der T-Zellen (OKT3), der durch einen Anstieg der Helferzellen (OKT4) bei gleichzeitig geringerer Abnahme der Suppressorzellen (OKT8) zustandekommt.

Die Fallzahl der Untersuchungen vor und bei einem Rezidiv reicht nicht aus, um eine sinnvolle Aussage über die Signifikanz dieses Phänomens machen zu können.

Die großen Schwankungen sämtlicher Werte, ersichtlich an den Standardabweichungen und starke periodische Schwankungen, die bei jedem Einzelverlauf auftreten (Abschnitt 6.2.3.1 / Abbildung 20), lassen es nicht zu, von einem Anstieg von OKT4 und einem Abfall von OKT8 auf ein bevorstehendes Rezidiv zu schließen.

6.2.3.5 Suppressorzellaktivität und Prognose

Die nochmalige Auswertung der Ergebnisse jetzt mit den Mitteln der Elektronischen Datenverarbeitung führte zu keinen Ergebnissen, die denen der Arbeit von MANG (39, 42) und GREIPEL (23) hinzuzufügen wären.

7. DISKUSSION

7.1. Patientengut und Prognose

Die Häufigkeit des Tonsillenkarzinoms variiert in den Angaben verschiedener Tumorzentren mit einem Anteil von 1% bis 7% sehr stark.

Diese großen Unterschiede beruhen zum einen auf der unterschiedlichen Verbreitung der Hauptrisikofaktoren wie Alkohol- und Tabakgenuß in den verschiedenen Ländern und Kontinenten, zum anderen darauf, daß in manchen Zentren diese Tumoren schwerpunktmäßig bevorzugt behandelt werden.

So wird zum Beispiel von der Fondation Curie in Frankreich ein Wert von 5% angegeben, wobei der Anteil von Tonsillenkarzinomen an Neoplasien im HNO-Bereich bei etwa 8% liegt.

Der Anteil an Frauen wird bei anderen Studien (2,9,32) mit 10% angegeben. Bei uns liegt er bei 24% und entspricht damit exakt dem einer 1984 in den USA veröffentlichten Studie der Universitätsklinik von Maryland (2).

Die 5-Jahresüberlebensrate weist mit 55% einen besseren Wert auf als der anderer Studien, bei denen sie 10% bis 45% beträgt. Lediglich in der bereits erwähnten amerikanischen Studie werden hierfür 73% angegeben, wobei deren Patientengut einen höheren Anteil weniger fortgeschrittener Tumoren aufweist, ein Hinweis darauf, daß ein entwickelteres Gesundheitsbewußtsein und verbesserte Früherkennung mehr vermögen als jede therapeutische Maßnahme.

Letzteres wird bewiesen durch die sehr ungünstigen Prognosen der Patienten, die lediglich bestrahlt und bzw. oder mit Zytostase behandelt wurden - im Vergleich mit Patienten, die vorher operiert wurden.

Das Ergebnis der ersten Gruppe ist so schlecht, weil die Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits weit fortgeschritten sind, und eine Operation nicht mehr im Gesunden durchgeführt werden kann.

Auch die wesentlich bessere Prognose der Frauen läßt sich damit erklären, daß die fortgeschrittenen Tumoren bei den Männern überproportional häufig vertreten sind. Bei sonst gleichen diagnostischen und therapeutischen Voraussetzungen erreichen die Frauen, wie im Abschnitt 6.1.4 ausgeführt wurde, eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 0.8 Jahren im Gegensatz von lediglich 0.5 Jahren bei den Männern.

Offenbar führt die diskrete Anfangssymptomatik der Frühstadien bei den Frauen eher zum Arztbesuch und damit zur Diagnosestellung als bei den mehr indolenten Männern.

Das Ergebnis, daß die Tumordifferenzierung keinen wesentlichen Einfluß auf die Prognose hat, widerspricht den allgemeinen pathologisch-anatomischen Studien (Eder, S. 234). Für das Tonsillenkarzinom im speziellen gibt es in den bisherigen Veröffentlichungen keine vergleichbaren Angaben, die auf einer größeren Patientenzahl beruhen.

7.2 Differenzierung von T-Lymphozyten

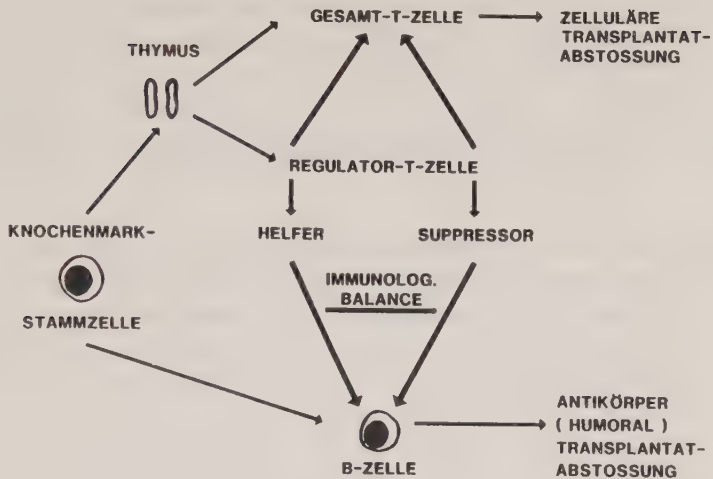


Abb. 22: Schematische Darstellung der Lymphozytenpopulation

Entsprechend dem abgebildeten Schema wird angenommen, daß Lymphozyten von Stammzellen im Knochenmark gebildet und später entsprechend ihrer verschiedenen Funktionen differenziert werden. Die thymusabhängigen T-Zellen, denen bei den vorgenommenen Untersuchungen besondere Bedeutung zukam, unterteilen sich dabei in zwei Hauptpopulationen:

In die T-Effektorzellen oder zytotoxische Zellen, die die graft versus host reaction, Transplantatabstoßung

und Tumorzelllyse verursachen, und solche, die eine Regulationsfunktion haben, sogenannte Suppressor- und Helferzellen. Monoklonale Antikörper der CD3-, CD4- und CD8-Serie machen es möglich, diese Zellen phänotypisch zu charakterisieren und so Störungen oder Verschiebungen von deren Gleichgewicht, wie hier bei Tumorpatienten zu sichern und statistisch zu untersuchen.

7.3 Tonsillenkarzinom und immunologische Vorgänge

Die Patienten dieser Studie weisen in ihrer Anamnese bis auf wenige Ausnahmen Nikotin- und Alkoholabusus auf. Die häufig veranlaßten Zahnsanierungen bei kariösem Zahnstatus lassen zudem auf mangelhafte Mundhygiene als weiteren disponierenden Faktor schließen. (28)

In Tierversuchen wurde nachgewiesen, daß chemisch induzierte Veränderungen in der DNA zur Bildung tumorspezifischer oder tumorassoziierter Antigene führt. (4,29)

Mit der Entdeckung humoraler und zellulärer immunologischer Reaktionen gegen diese Antigene wurde angenommen, daß erst das Durchbrechen dieser Immunantwort (sogenanntes "escape phenomenon") verantwortlich für das Tumorstadium ist und eine Störung oder Erkrankung des Immunsystems das Entstehen von Karzinomen begünstigt. (25,30,46)

Eine Bestätigung findet diese Annahme durch die in letzter Zeit bei terminalen AIDS-Stadien mit gleichzeitig deutlich verminderten Helfer T-Lymphozyten beobachtete Häufung verschiedenster Neoplasien, neben dem bei AIDS vorkommenden Kaposi-Sarkom.

Besonderes Augenmerk wurde deshalb bei der Auswertung der verschiedensten Labordaten auf die für die Tumorgenese bzw. für die Ausbildung von Rezidiven möglicherweise bedeutsame Verschiebung des Gleichgewichts von Helfer- und Suppressorzellen (Nachweis durch monoklonale Antikörper) gerichtet.

Weiter wurde untersucht, wie und mit welcher Erfolgsquote die Tumormimmunfluoreszenzmethode eine Früherkennung von Rezidiven ermöglicht.

Der wesentliche Vorteil dieser nicht invasiven Methode liegt dabei darin, daß mit einem einfachen Abstrich aus dem Tonsillenbett das Untersuchungsmaterial gewonnen wird.

Das Problem bei dieser Untersuchungsmethode ist, daß bei fast allen Patienten, auch ohne das spätere Auftreten von Rezidiven, ständig und in wechselndem Maß positive Zellen nachweisbar sind. Auch auf der kontralateralen, nicht operierten Seite, werden in deutlich geringerem Ausmaß solche Zellen gefunden. Zum völligen Verschwinden kommt es meist nur in einem relativ kurzen Zeitraum von sechs Monaten und weniger, nach sanierender Therapie (Operation und Bestrahlung).

Der Anstieg des positiven Anteils der fluoreszierenden Zellen zwei bis drei Monate vor dem Auftreten eines Rezidivs ist zwar hochsignifikant, führt aber je nachdem wie groß der rezidivverdächtige Wert angenommen wird, in verschiedenem Ausmaß sowohl zu falsch positiven als auch zu falsch negativen Aussagen. Als sinnvollster unterer Grenzwert erwies sich dabei ein Anteil von 15% positiven Zellen. Dabei würde der Anteil der richtig früherkannten Rezidive bei 60% liegen, jedoch wird dieser

Wert auch von 32% der untersuchten Patienten erreicht, ohne daß sechs Monate und länger ein Rezidiv auftrat.

Diese falsch positiven Ergebnisse haben auch ohne das darauffolgende Auftreten eines Rezidivs eine klinische Bedeutung. Die Langzeitprognose ist bei diesen Patienten deutlich schlechter, das heißt, es läßt sich eine Risikogruppe abgrenzen, die besonders engmaschiger Überwachungen bedarf.

Die prozentualen Anteile der Lymphozytensubpopulationen (T-Zellen gesamt, Helferzellen, Suppressor- und zytotoxische Zellen, B-Zellen und aktivierte T-Zellen) weisen im zeitlichen Verlauf bei allen Patienten sehr große zeitliche Schwankungen auf, die sich nicht mit spezifischen Einflüssen wie Bestrahlung, Ausbildung eines Rezidivs oder operativer Entfernung des Tumors korrelieren lassen. Lediglich unter zytostatischer Behandlung (meist mit Bleomycin) kommt es zu einem deutlichen Abfall der B-Zellen als Ausdruck der dabei bekannterweise stattfindenden Immunsuppression, während die T-Zellwerte unverändert bleiben.

Wechselwirkungen zwischen dem Tumorgeschehen und dem Immunsystem, soweit sie die gemachten Untersuchungen betreffen, müssen daher, wenn sie überhaupt vorhanden sind, im Vergleich zu den unspezifischen Schwankungen der Werte in einem sehr kleinen Bereich liegen.

Bei der relativen Seltenheit des Tonsillenkarzinoms dürfte es nahezu unmöglich sein, ein entsprechend großes Patientengut zu bekommen, um den Nachweis derart kleiner Abweichungen bei gleichzeitig sehr großen "Störeinflüssen" durch banale Infekte und andere Wirkfaktoren auf die T- und B-Zellpopulation zu erbringen.

Läßt man den zeitlichen Verlauf außer acht und korreliert die große Zahl der Laborwerte mit dem Tumordifferenzierungsgrad, so läßt sich ein, wenn auch zahlenmäßig kleiner, doch hochsignifikanter (p kleiner als 0.01) Unterschied feststellen, der das Gleichgewicht zwischen Helfer- und Suppressorzellen betrifft.

Es kommt mit steigender Tumordifferenzierung zu einer Abnahme der Helferzellen bei gleichzeitiger Zunahme der Suppressorzellen.

Die Vermutung, daß ein hoher Anteil von Suppressorzellen oder ein niedriger an Helferzellen mit einer besonders schlechten Prognose einhergeht, konnte allerdings nicht bestätigt werden. Weder zeigen sich die Unterschiede bei Patienten in verschiedenen Tumorstadien, die ja wie nachgewiesen wurde, die größte Bedeutung für die Prognose haben, noch unterscheidet sich der Patiententeil, der innerhalb von zwei Jahren an der Erkrankung verstarb, von dem, der fünf Jahre und mehr den Zeitpunkt der Diagnosestellung rezidivfrei überlebte.

8. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Tonsillenkarzinom korreliert ausschließlich mit dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.
2. Die deutlich bessere Prognose von Frauen beruht auf einer geschlechtsspezifischen frühzeitigeren Diagnosestellung.
3. Die Tumordifferenzierung zeigt keinen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.
4. Patienten mit schlechter Prognose weisen im gesamten Krankheitsverlauf hohe Werte bei der Immunfluoreszenzabstrichzytologie auf.
5. Die Immunfluoreszenzabstrichzytologie korreliert mit Rezidivkarzinomen bereits Monate vor deren klinischem Auftreten.
6. Zytostatische Behandlung korreliert gut mit einem Abfall der B-Lymphozyten.
7. Die Tumordifferenzierungsgrade korrelieren mit den Werten der T-Zellensubpopulationen, insbesondere dabei mit dem Gleichgewicht zwischen Helfer- und Suppressorzellen.
8. Die T-Zellensubpopulationen zeigen große zeitliche Veränderungen, die keinen Zusammenhang mit den Krankheitsverläufen erkennen lassen.

9. Außer dem in Punkt 7 beschriebenen Zusammenhang lassen sich keine tumorspezifischen Wirkungen auf die Lymphozytensubpopulationen nachweisen. Sie müssen also, sofern vorhanden, dem Betrag nach sehr klein sein.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, J.:
Einführung in die medizinische Statistik.
VEB Gesundheit und Volk, Berlin 1971, 3. Auflage
2. AMORNMARN, R., THONGBLIEW, P., JAIWATANA, MORRIS, J.:
Radiation Management of Carcinoms of the Tonsillar
Region.
Cancer 54 (1984) 1293-1299
3. ARGYRIS, B.F.:
Role of suppressor cells in immunol. maturation.
Transplant. 31 (1981) 334-338
4. BALDWIN, R.W.:
Tumor specific antigens associated with chemically
induced tumors.
Rev. europ. etudes clin. de biol. 11 (1970) 593-598
5. BARR, M., LAWRENCE, W., WILLIAM, M.:
Squamous cell carcinoma of the tonsil and tongue-
base region.
Arch. Otolaryngol. 105 (1979) 479-485
6. BECHHOFFER, R.E.:
Multiple comparisions with a control for multiply-
classified variances of normal populations.
Technometrics 10 (1968) 715-718
7. BERENDES, J., LINK, R., ZÖLLNER, F.:
HNO-Heilkunde in Praxis und Klinik.
Bd. 3 Thieme Verlag Stuttgart (1978)

8. BREARD, J., REINHERZ, E.L., KUNG et al.:
A monoclonal antibody reactive with human
peripheral blood monocytes.
The journal of immunology (1980) 1943-1949
9. BROWN, G., GREAVES, M.F.:
Cell surface markers for human T and B lymphocytes.
Eur. J. Immunol. 52 (1973) 1026-1028
10. CARDINALE, F., FISCHER, J.J.:
Radiation therapy of carcinoma of the tonsil.
Cancer 39 (1977) 604-608
11. COATES, H., PEARSON, G., MEEL, H.:
An immunologic basis for detection of occult
primary malignancies of the head and neck.
Cancer Col. 41 (1978) 912-918
12. DEEGAN, M.J., COULTHORD, S.W., QUALMAN, S.J.,
SCHORK, M.A.:
A correlative analysis of in vitro parameters
of cellular immunity in patients with squamous
cell carcinoma of the head and neck.
Cancer Res. (1977) 4475-4481
13. DIXON, W.J., BROWN, M.B., ENGELMAN, FRANE, J.W. et al.:
BMDP Statistikprogramme für die Bio-, Human-
und Sozialwissenschaften.
(Übers. aus dem Engl.) (1983) Gustav Fischer Verlag
14. DIETZ, R., WILHELM, H.J.:
Die zytostatisch-radiologische Kombinations-
therapie fortgeschrittener maligner Tumoren im
HNO-Bereich.
Laryng.-Rhinol. 60 (1981) 85-88

15. EDER, Max:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie.
Springer Verlag (1977), 31. Auflage.
16. EIBLER, F.R., MORTAN, P.L.:
Impaired immunologic reactivity and recurrence
following cancer surgery.
Cancer 25 (1970) 362-371
17. FERRANTE, A., KIROFF, G., GOH, D., DREW, P.:
Elevated natural killer (NK) cell activity: A
possible role in resistance to infection and
malignancy in immunodeficient patients.
Medical Hypotheses (1985) 16, 133-146
18. FIORETTI, A.:
Die Gaumenmandel.
Thieme Verlag Stuttgart (1961)
19. FLEMING, P.M., MATZ, G.J., POWELL, W.J.,
CHEU, J.S.W.:
Carcinoma of the tonsil.
Surg. Clin. M. Am. 56 (1976) 125-136
20. GERSHON, R.K.:
T-cell control of antibody reduction.
Contemp. Top. Immunobiol. 3 (1974) 1-40
21. GHOSE, T., BELITSKY, P., TAL, J., JANIGAN, D.T.:
Production and characterisation of xenogenic
antisera to a human renal cell carcinoma-associated
antigen.
JNCI Vol. 63 (1979) 301-308

22. GORNY, M.K., JEZEWSKA, E., KRZYSKO, R.,
STAWARZ, M., JEROMSKI, J.:
Anti-tumor antibodies in lung cancer patients.
Immunofluorescence study using various indicator
cells.
Neoplasma 26 (1979) 6-11
23. GREIPEL, J.:
Immunologische Untersuchungen an Patienten
mit Tonsillenkarzinom.
Dissertation München (1982)
24. HAMMER, C., JERRY, L.M., LEWIS, M.G.:
Suppressor cell activity of peripheral blood and
lymphnode lymphocytes in cancer patients.
Immunotherapy of malignant diseases.
(Ed. H. Rainer) Schattauer, Stuttgart (1978) 12-15
25. HAMMER, C., LEWIS, M.G.:
Evidence for deranged cellular immunoregulation
in malignancy.
Europ. Surg. Res. 9 (1977) 289-290
26. HAMMER, C., LEWIS, M.G., ROWDEN, G., PHILLIPS, T.:
Immunologic changes in regional lymphnodes of
melanoma patients.
Langenbeck's Arch. Chir. Forum Suppl. (1978) 12-15
27. HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E., PIERCE, G.E.,
YOUNG, J.P.S.:
Cellular and humoral immunity to different
types of human neoplasms.
Nature 220 (1968) 1352-1355

28. HERITY, B., MORIARTY, M., DALY, L., Dunn, J.,
BOURKE, G.:
The role of tobacco and alcohol in the aetiology
of lung and larynx cancer.
Br J Cancer 46 (1982) 961-964
29. IBRAHIM, N., ROBINSON, R., MARR, L.:
Tumor-associated antigens in cervical cancer
tissues and in sera from patients with cervical
cancer or with head and neck cancer.
JNCI Vol.3 (1979) 2-19
30. JERRY, L.M., LEWIS, M.G., CANO, P.:
Anergy, Anti-Antibodies and Immune Complex
Disease: A syndrome of disordered immune
regulation in human cancer.
Aus: Immuno cancerology in solid tumors.
Ed. Martin, M., Diame, L., (1976), Symp. Spec.
Miami, Florida, USA
31. KALBFLEISCH, J., PRENTICE, R.:
The statistical analysis of failure time data.
Wiley, New York (1980)
32. KAPLAN, R., MILLIN, R.R., CASSINI, M.J.:
Carcinoma of the tonsil: Results of radical
irradiation with surgery reserved for radiation
failure.
Laryngoscope 87 (1977) 600-607
33. KAPLAN, B.H., VOGL, S.E., LERNER, H.:
Head and Neck Cancer (HNCA) Chemotherapy with
Diamminedichloroplatinum (D), Bleomycin (B),
Methotrexate (M), and Mitomycin (MITO) - "MITO-MBD".
Proceedings of ASCO Abstracts 21 (1980) 478

34. KATZ, D.H., BENACERAFF, B.:
The regulatory influence of activated T-cells
on B-cell responses to antigen.
Adv. Immunol. 15 (1972) 1-54

35. KRARMALI, R.A., WUSTROW, T., THALER, H.T.,
STRONG, E.W.:
Prostaglandins in carcinomas of the head and neck.
Cancer letters 22 (1984) 333-336

36. MANG, W.L., HAMMER, C., LERSCH, C., WOLDEMAR, J.:
Immunologische Untersuchungen an Patienten mit
Tonsillenkarcinomen.
München 1987 (in Druck)

37. LEICHER, H., BECKER, W., MATZKER, J.:
Neck Dissection.
Laryng. Rhinol. 35 (1956) 359-372

38. MANG, W.L., LERSCH, C., HAMMER, C.:
Immunologische Phänomene beim Tonsillenkarcinom.
Verh Dtsch KrebsGes 4, Gustav Fischer Verlag,
Stuttgart, New York (1983) 285-288

39. MANG, W.L., HAMMER, C., GRUBER, F.:
Immunologische Untersuchungen an Patienten mit
Karcinomen des Mundbodens und der Tonsillen.
Laryng. Rhinol. 59 (1980) 227-231

40. MANG, W.L., HAMMER, C., GRUBER, F., WEINFURTNER, F.,
ALLMELING, A.:
Nachweis von Antitumor-Antikörpern bei Patienten
mit Tonsillenkarcinomen.
Laryng. Rhinol. 60 (1981) 385-386

41. MANG, W.L., HAMMER, C.:
Immunfluoreszenz von Mundabstrichen - eine neue
Möglichkeit zur Früherkennung von Rezidiven bei
Tonsillenkarcinomen?
Laryng. Rhinol. 60 (1981) 385-386
42. MANG, W.L., HAMMER, C., GRUBER, F.:
Suppressor cell activity in patients with
tonsillar carcinoma.
Arch. Otorhinolaryngol. 230 (1981) 21-26
43. MANG, W.L.:
Früherkennung ist beim Tonsillenkrebs be-
sonders wichtig.
Ärztliche Praxis 40 (1981) 1605-1606
44. MANG, W.L., HAMMER, C.:
The prognostic value of immunfluorescence from
oral swabs in patients with tonsillar carcinoma.
Journal of Medicine (1981) 8-14
45. MANG, W.L., HAMMER, C.:
Tonsillenkarcinom, Korrelation zwischen klinischen
und immunologischen Befunden.
Archiv Otorhinolaryngol. (1982)
46. MANG, W.L.:
Das Plattenepithelkarcinom der Tonsilla Palatina
und dessen Einfluß auf das Immunsystem beim Menschen.
Habil. München (1981)
47. Morrak, P., SWIEROKOSZ, J.E., KOPPLER, J.W.:
The role of antigen presenting cells in effector
helper T-cell action. Macrophage Regulation of
Immunity.
Acad. Press. Inc. 12 (1980) 123-139

48. OREGGIA, F., DE STEFANI, E., DENE0-PELLEGRINI, H.,
OLIVERA, L.:
Carcinoma of the tonsil.
Arch. Otolaryngol. 109 (1983) 305-309
49. PAYMASTER, J.C.:
Oral and pharyngeal cancer in India.
Aus: Conley, Proceedings of the International
Workshop on Cancer of the Head and Neck
(Butterworths, Washington, 1967)
50. QUENELLE, D.J., CRISSMAN, J.D., SHUMRICK, D.A.:
Tonsil carcinoma - treatment results.
The Laryngoscope 11 (1979) 1842-1846
51. ROUBIN, R., BEKKOUCHA, F., FONDANECHE, M.C.,
QUAN, P.C., MICHEAU, CH., CACHIN, Y., BURTIN, P.:
Lymphoid cells in lymph nodes and peripheral
blood of patients with squamous cell carcinoma
of the head and neck.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 102 (1982) 277-287
52. REINHERZ, E., KUNG, P.C., GOLDSTEIN, G.,
SCHLOSSMAN, S.F.:
A monoclonal antibody reactive with the human
cytotoxic/suppressor T-cell subset previously
defined by a hetero-antiserum termed TH2.
Journ. of Immunol. 124 (1980) 1301-1307
53. REINHERZ, E., MORETTA, L., ROPRE, M., BREARD, J.,
MINGARI, M., COOPER, M., SCHLOSSMAN, S.F.:
Human T-Lymphocyte subpopulations defined by FC
receptors and monoclonal antibodies.
J. exp. Med. 131 (1980) 969-974

54. REINHERZ, E., SCHLOSSMAN, S.F.:
Regulation of the immune response-inducer and
suppressor T-Lymphocyte subsets in human beings.
New Engl. J. Med. 303 (1980) 370-373
55. SACHS, L.:
Angewandte Statistik.
Springer Verlag (1984), 4.Auflage
56. SAITO, H., TERRAHE, K.:
Immunfunktion und Immunpathologie der Gaumen-
tonsillen.
HNO Heilkunde, Bd. 3
Georg Thieme Verlag (1978)
57. SCHWAB, W.:
Aktuelle Bemerkungen zur Anwendung des TNM Systems
im Kopf-Halsbereich.
Laryngol., Rhinol. Otol. 54 (1975) 44-64
58. SMITH, R.T., LANDY, M.:
Immunbiologie of the Tumor-Host Relationship.
Academic Pree, New York (1975)
59. UICC:
TNM-Klassifizierung der malignen Tumoren.
Springer, Berlin/Heidelberg/New York (1987),
4.Auflage
60. WANG, C.C.:
Management and prognosis of squamous cell carcinoma
of the tonsillar region.
Radiology 104 (1972) 667-671

61. WEIDAUER, H., SINGER, R., EDLER, L.:
Chemotherapie von Zungen-, Mundboden- und
Tonsillen-Karzinomen.
Diagnostik 16 (1983) 12-16
62. WEY, W.:
Tonsillenkrebs.
Huber, Bern/Stuttgart (1968)
63. WICK, G., BAUDNER, S., HERZOG, F.:
Immunfluoreszenz.
Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn
(1976)
64. WYNDER, E.L., BROSS, I.J., FELDMANN, R.M.:
A study of etiological factors in cancer of
the mouth.
Cancer 10 (1957) 1300-1323
65. ZENNER, H.P., HERRMANN, I.F.:
Tumorantigene induzieren humorale und zelluläre
Immunantworten bei Larynxkarzinomen.
Laryng. Rhinol. 58 (1979) 865-870

CURRICULUM VITAE

Jürgen K. Woldemar

- 6.3.1950 geboren in Ochsenfurt/Main
Vater: Nicolay Woldemar, Dipl. Ing. i.R.
Mutter: Frieda Woldemar, geb. Wich
- 1956 Grundschule in Wolkersdorf bei Schwabach
1961 Adam-Kraft-Gymnasium in Schwabach
19.6.1971 Abitur
1971 Beginn des Studiums der Elektrotechnik
an der Universität Erlangen-Nürnberg
1977 Wechsel an die Ludwig-Maximilians-Uni-
versität München, Aufnahme des Studiums
der Humanmedizin
13.9.1979 Ärztliche Vorprüfung bestanden
1980 Einstellung zum Laborbereitschaftsdienst
KH des 3. Ordens München-Nymphenburg
1983 Beginn der Doktorarbeit zum Thema:
Immunologische Vorgänge beim Tonsillen-Ca
1983/84 Praktisches Jahr,
Fächer: Innere Medizin, Chirurgie und
Orthopädie
7.5.1984 Ärztliche Prüfung an der LMU München
bestanden
11.5.1984 Approbation als Arzt
1.12.1984 Assistenzarzt am Institut für Anästhesie
und Intensivmedizin (Klinikum Ingolstadt)

